

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

SERVICE
de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

BREVET D'INVENTION

P.V. n° 968.087

Classification internationale :

N° 1.458.066

07 d // A 61 k



Procédé pour la préparation de nouveaux dérivés du nitrofurane.

Société dite : C. F. BOEHRINGER & SOEHNE G.M.B.H. résidant en République Fédérale d'Allemagne.

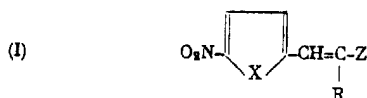
Demandé le 20 mars 1964, à 15^h 1^{re}, à Paris.

Délivré par arrêté du 3 octobre 1966.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 46 du 10 novembre 1966.)

(Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 20 mars 1963, sous le n° B 71.208, au nom de la demanderesse.)

La présente invention est relative à la préparation de nouveaux dérivés du nitrofurane, présentant la formule générale I ci-après :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène, R un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et Z un radical pyridyle ou quinoléyle relié en position α ou γ avec le groupement vinylique et comportant un ou plusieurs substituants polaires ou hydrophiles dans le noyau pyridyle, deux de ces substituants pouvant également être reliés entre eux pour donner un radical hétérocyclique, ainsi qu'à la préparation des sels d'ammonium quaternaires et des N-oxydes de ces dérivés.

La demanderesse a trouvé que ces composés possèdent une activité prononcée vis-à-vis des microorganismes pathogènes et non pathogènes (tels que les bactéries, les champignons, les saprozoïtes), le type et la position des substituants dans le noyau pyridyle exerçant une influence déterminante sur le spectre d'activité et pouvant être rendus responsables de la détermination des domaines d'indications particuliers.

Les substituants polaires ou hydrophiles qui peuvent entrer en ligne de compte sont, par exemple, les radicaux suivants : des halogènes, des groupements nitro-, alcoxy-, alcoylmercapto-, alcoylsulfonyle-, polyhydroxyalcoxy-, ainsi que les groupements carboxyles qui peuvent le cas échéant être estérifiés (en particulier les polyoxyesters), les radicaux carboxamido- et les radicaux carbohydrazido- qui peuvent le cas échéant être acylés ou hydroxyalcoylés sur l'azote, ainsi que les fonctions amines qui peuvent, le cas échéant, être acylées, alcoylées ou hydroxyalcoylées.

66 2191 0 73 757 3 ◆

L'on prépare les nouveaux composés en mettant en œuvre des méthodes connues en elles-mêmes. Un procédé préféré consiste à condenser le 5-nitrofurfural ou son diacétate, avec des composés présentant la formule générale :



dans laquelle R et Z ont la même signification que ci-dessus et B représente un atome d'hydrogène.

Mais l'on peut également, à l'inverse de cette réaction, condenser du 5-nitro-2-méthyl-furane avec des aldéhydes de formule générale :



dans laquelle A représente un atome d'oxygène et R et Z ont la même signification que ci-dessus.

L'on peut encore faire réagir du 5-nitrofurfural par exemple avec les halogénures d'alcoyl-magnésium correspondants substitués par un hétérocycle, ou, à l'inverse de cette réaction, faire réagir des aldéhydes ou des cétones hétérocycliques substitués, sur les composés de Grignard du 5-nitro-2-halogénométhyl-furane et les déshydrogérer ensuite pour obtenir l'oléfine.

Il est enfin possible de mettre en œuvre dans le procédé mentionné, les dérivés non nitrés correspondants du furane en tant que composants de la réaction, ce qui oblige à réaliser, une fois la condensation terminée, une nitration ménagée en position 5 du noyau de furane.

Il est également avantageux de n'introduire certains des substituants du noyau pyridyle qui ont été mentionnés plus haut, qu'une fois la condensation terminée ou de ne les libérer ou encore de ne les amener sous leur forme finale à l'aide

Prix du fascicule : 2 francs

de réactions appropriées, qu'une fois la condensation terminée; c'est ainsi que l'on prépare avantageusement des composés substitués par une amine par exemple, par saponification des composés acylamino- correspondants.

L'on peut transformer les nouveaux produits obtenus par le procédé qui fait l'objet de la présente invention, en leurs sels d'ammonium quaternaires ou en leurs N-oxydes, en procédant d'une manière connue en elle-même.

Le procédé qui fait l'objet de la présente invention sera décrit de façon plus détaillée dans les exemples qui vont suivre.

Exemple 1. — 1-(5-nitro-2-(furyl)-2-(6-carbométhoxy-2-pyridyl)-éthylène.

L'on chauffe 26 g de méthylester de l'acide 2-méthylpyridine-6-carboxylique avec 24,45 g de 5-nitro-2-fural brut dans 172 ml d'anhydride acétique; le chauffage a lieu sous reflux durant trois heures à 160 °C (température du bain). L'on concentre ensuite sous vide jusqu'à siccité, l'on reprend le résidu par 160 ml de dioxane, l'on ajoute de l'eau jusqu'à ce qu'il commence à se former un louche et l'on traite ensuite par du charbon actif, à chaud. L'on aspire ensuite à chaud et l'on ajoute de l'eau au filtrat limpide chaud, jusqu'à ce qu'il commence à se former un louche. La substance qui se dépose sous forme cristallisée, lors du refroidissement, est séparée. Le rendement est égal à 9,3 g de cristaux dont le point de fusion est de l'ordre de 151-153 °C. Après recristallisation d'un échantillon à partir de trichloréthylène, en présence de charbon actif, les cristaux jaunes fondent à 154-155 °C.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_2O_5$ (274).

Calculé (%) :

C : 56,90; H : 3,65; N : 10,22.

Trouvé (%) :

C : 56,52; H : 3,66; N : 9,82.

Exemple 2. — Acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique.

L'on dissout 2,74 g du méthylester d'acide carboxylique obtenu dans l'exemple 1, dans 50 ml de dioxane chaud, l'on ajoute à cette solution 11 ml de lessive de soude N, à la température ambiante, l'on aspire à la température ambiante, au bout d'une heure, les cristaux qui se sont séparés entre temps et on lave ensuite à l'aide d'une solution aqueuse de dioxane à 80 %. L'on dissout dans environ 120 ml d'eau chaude le sel de sodium de l'acide carboxylique, qui est obtenu de cette manière, par saponification alcaline du méthylester, et l'on ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 2 N à cette solution. L'on filtre à la trompe l'acide carboxylique qui s'est séparé, on le lave ensuite à l'eau et on le recristallise à partir de 80 ml de dioxane, en présence de charbon actif. L'on obtient 1,55 g de

cristaux qui fondent à 245-246 °C; l'on peut encore isoler 0,35 g d'acide à partir des eaux-mères fortement concentrées sous vide.

Analyse : $C_{12}H_8N_2O_5$ (260).

Calculé (%) :

C : 55,40; H : 3,08; N : 10,77.

Trouvé (%) :

C : 55,70; H : 3,55; N : 10,80.

Exemple 3. — β -oxyéthylamide de l'acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique.

L'on dissout 2,74 g du méthylester obtenu dans l'exemple 1, dans 30 ml de dioxane chaud, l'on ajoute à cette solution 3,05 g de monoéthanolamine et l'on chauffe durant trois heures à 80 °C. L'on sépare alors la solution de dioxane de l'huile qui s'est séparée entre temps, on lui ajoute environ 5 fois son volume d'eau et l'on filtre à la trompe les cristaux qui se séparent; rendement : 1,15 g; point de fusion : 136-138 °C. Après recristallisation à partir de 30 ml d'isopropanol, les cristaux jaunes fondent à 146-148 °C.

Analyse : $C_{14}H_{13}N_3O_5$ (303).

Calculé (%) :

C : 55,40; H : 4,29; N : 13,86.

Trouvé (%) :

C : 55,35; H : 4,39; N : 13,68.

Exemple 4. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-4-pyridyl)-éthylène.

L'on chauffe 17,28 g de 2-amino-4-méthylpyridine dans 160 ml d'anhydride acétique, à reflux (température du bain : 160 °C), durant quinze minutes, l'on ajoute alors 22,4 g de 5-nitro-2-fural brut et l'on maintient le mélange réactionnel durant huit heures encore sous reflux à une température de bain de 160 °C. Après refroidissement, l'on filtre à la trompe le matériel qui s'est séparé, on poursuit le lavage dans le filtrat, à l'aide d'acide acétique glacial, et l'on concentre le filtrat sous vide. L'on extrait par ébullition le résidu de concentration à deux reprises avec 100 ml de benzène et l'on secoue les extraits benzéniques limpides réunis, avec une solution de 10 g de disulfite de sodium dans 100 ml d'eau, afin d'éliminer le 5-nitro-2-fural non réagi. Après le lavage subséquent de la solution benzénique à l'eau, suivi d'un séchage, l'on concentre sous vide, l'on reprend le résidu par environ 100 ml de tétrachlorure de carbone, l'on sépare l'insoluble et l'on concentre la solution organique limpide. Le résidu qui subsiste est constitué par 26,35 g d'une huile qui contient le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-acétamido-4-pyridyl)-éthylène. (Un échantillon de 6 g de cette huile donne, après trituration avec 9 ml d'une solution aqueuse de méthanol à 90 %, 0,92 g de cristaux; par recristallisation à partir d'un mélange de 6 ml de méthanol + 2 ml de dioxane,

l'on obtient le composé acétamido- à l'état pur, dont le point de fusion est égal à 188-189 °C.)

L'on soumet ensuite 26,35 g du produit brut huileux à une hydrolyse acide, en le chauffant durant une heure à 100 °C avec un mélange de 70 ml d'acide acétique glacial et de 70 ml d'acide chlorhydrique 5 N. L'on concentre ensuite sous vide jusqu'à siccité, et l'on triture le résidu avec une faible quantité de méthanol. 3,3 g des cristaux obtenus de cette manière donnent, après recristallisation à partir de 65 ml d'une solution aqueuse de dioxane à 75 %, qui contient 1,65 ml d'acide chlorhydrique concentré, 2,3 g de chlorhydrate du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-4-pyridyl)-éthylène pratiquement pur.

L'on dissout à chaud 7,5 g de ce chlorhydrate dans un mélange de 120 ml d'eau + 30 ml d'éthanol et l'on ajoute à cette solution, rapidement et sous agitation vigoureuse, une quantité d'ammoniaque concentré suffisante pour amener le pH à 9 à 10 environ, l'on refroidit alors rapidement et on laisse reposer durant une heure environ à la température ambiante. L'on filtre alors à la trompe le cristallinat qui s'est formé, on lave à neutralité à l'eau et l'on sèche; l'on obtient de cette manière 6,2 g de 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-4-pyridyl)-éthylène dont le point de fusion est égal à 181-183 °C.

Analyse : $C_{11}H_9N_3O_3$ (231).

Calculé (%) :

C : 57,10; H : 3,90; N : 18,18.

Trouvé (%) :

C : 57,05; H : 4,05; N : 17,91.

Exemple 5. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(6-carbo- β , γ -dioxo-n-propoxy-2-pyridyl)-éthylène.

L'on met en solution en l'espace de quinze minutes environ à 160 °C (température du bain) 1,37 g du méthylester d'acide carboxylique obtenu à l'exemple 1, avec 25 ml de glycérine anhydre, puis l'on ajoute à cette solution environ 20 mg d'acide p-toluènesulfonique dissous dans 5 ml de glycérine, l'on poursuit le chauffage durant cinq heures environ à 160 °C, l'on ajoute à nouveau environ 10 mg d'acide p-toluènesulfonique, et on laisse réagir durant deux heures encore à 160 °C. L'on ajoute alors environ 7 fois son volume d'eau à la charge refroidie, l'on filtre à la trompe la matière qui se dépose et on la lave à l'eau. L'on obtient 1,45 g d'un produit jaune qui fond à 172-173 °C après recristallisation à partir de 35 ml d'isopropanol (et traitement de la solution chaude par du charbon actif); l'on obtient un rendement de 0,9 g. L'on peut encore isoler 0,16 g de cristaux des eaux-mères concentrés sous vide.

Analyse : $C_{15}H_{14}N_2O_7$ (334).

Calculé (%) :

C : 53,9; H : 4,19.

Trouvé (%) :

C : 54,11; H : 4,29.

Le poids moléculaire a été déterminé par titrage potentiométrique à l'aide de $HClO_4$ dans de l'acide acétique glacial, comme étant égal à 334.

Exemple 6. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-nitro-2-pyridyl)-éthylène.

L'on dissout 1,13 g de 5-nitrofurfurole dans un mélange de 0,8 g d'anhydride acétique et de 0,5 g d'acide acétique glacial, l'on ajoute à cette solution 1,1 g de 2-méthyl-5-nitro-pyridine et l'on chauffe durant trois heures à reflux (à une température de bain de 160 °C). L'on concentre ensuite sous vide jusqu'à siccité, l'on triture le résidu avec de l'éther et l'on recristallise le produit solide obtenu (1,9 g), à partir de 20 ml de dioxane, tout en le séparant de l'insoluble éventuellement présent. L'on obtient de la sorte 0,85 g de cristaux dont le point de fusion est égal à 212-214 °C; l'on peut isoler encore un peu de produit en concentrant les eaux-mères sous vide.

Analyse : $C_{11}H_7N_3O_5$ (261).

Calculé (%) :

C : 50,6; H : 2,68; N : 16,1.

Trouvé (%) :

C : 50,5; H : 2,33; N : 16,0.

Exemple 7. — N'-oxyacétylhydrazide de l'acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique.

L'on ajoute 26 ml de chlorure de thionyle à 2,6 g de l'acide carboxylique obtenu à l'exemple 2, et l'on introduit le mélange réactionnel dans un bain chaud à 95 °C. Au bout de trente minutes environ il se forme une solution limpide que l'on fait bouillir durant une heure encore à reflux, et que l'on concentre ensuite jusqu'à siccité. Le résidu donne, après recristallisation à partir de 60 ml de trichloréthylène, 2,4 g de chlorure de l'acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique, dont le point de fusion est égal à 141-142 °C.

Analyse : $C_{12}H_8ClN_2O_4$ (278,5).

Calculé (%) :

Cl : 12,75.

Trouvé (%) :

Cl : 13,04.

L'on dissout à chaud 2 g du chlorure d'acide obtenu de la sorte, dans 22 ml de pyridine absolue, l'on ajoute à cette solution 1 ml de triéthylamine et 0,72 g d'hydrazide glycolique, l'on maintient le mélange réactionnel durant une heure et demie à 60 °C, puis on le concentre sous vide jusqu'à siccité. L'on extrait ensuite le résidu par ébullition avec 120 ml d'eau, on le filtre à chaud à la trompe et l'on obtient ainsi 1,5 g d'une substance non dissoute dont le point de fusion est de l'ordre de 190-209 °C; l'on peut encore isoler du filtrat

aqueux refroidi, 0,15 g de cristaux dont le point de fusion est de l'ordre de 203-218 °C. L'on réunit ces deux substances solides et on les extrait par ébullition avec 100 ml de dioxane. L'on concentre le filtrat chaud limpide jusqu'à 40 ml environ, et on l'abandonne pour permettre la cristallisation. Le rendement est égal à 1,3 g; le point de fusion est de l'ordre de 240-246 °C (avec décomposition). Après recristallisation à partir d'acétone, la substance fond à 253-260 °C (en se décomposant; à partir de 235 °C il se produit un changement de couleur).

Analyse : $C_{14}H_{12}N_4O_6$ (332).

Calculé (%) :

C : 50,6; H : 3,6; N : 16,86.

Trouvé (%) :

C : 50,58; H : 3,59; N : 16,35.

Exemple 8. — 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-6-pyridyl-diazométhylcétone.

L'on ajoute goutte à goutte à 0 °C, sous agitation, à 85 ml d'une solution étherée de 2,5 g de diazométhane, une solution de 7,5 g du chlorure d'acide carboxylique obtenu à l'exemple 7 (dont le point de fusion est de l'ordre de 141-142 °C) dans un mélange de 80 ml de dioxane absolu et de 120 ml d'éther absolu; cette addition goutte à goutte a lieu en l'espace de trente minutes; après quoi l'on abandonne la suspension qui s'est formée, durant une nuit à la température ambiante. Après avoir filtré à la trompe et lavé le produit de la réaction à l'éther, l'on obtient 6 g de cristaux qui fondent à 140-143 °C (en se décomposant); l'on recristallise 1,3 g de ces cristaux, à partir de 25 ml de nitrobenzène, au bain de vapeur, l'on traite à l'aide de 0,1 g de charbon actif et l'on obtient à partir du filtrat limpide, 0,6 g de cristaux qui fondent à 141-143 °C (en se décomposant). Après une nouvelle recristallisation à partir de dioxane, la substance fond à 146-148 °C (en se décomposant).

Analyse : $C_{13}H_8N_4O_4$ (284).

Calculé (%) :

C : 54,92; H : 2,82; N : 19,72.

Trouvé (%) :

C : 54,91; H : 3,34; N : 19,2.

Exemple 9. — Sel de la 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-6-pyridyl-bromométhylcétone et de l'hexaméthylène-tétramine.

L'on dissout 0,2 g de la diazocétone obtenue à l'exemple 8, dans 3 ml de diméthylformamide, l'on dilue par 3 ml de dioxane et l'on ajoute 2,6 ml d'une solution aqueuse à 48 % d'acide bromhydrique. Une fois le dégagement d'azote terminé, on neutralise la solution limpide à l'aide d'une solution aqueuse d'acétate de sodium, et on la dilue par 25 ml d'eau. L'on filtre à la trompe le cristallisé qui s'est formé, on le lave ensuite à l'eau, et l'on obtient ainsi 0,2 g de 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-6-

pyridyl-bromométhylcétone dont le point de fusion est égal à 145-146 °C (avec décomposition). L'on dissout cette substance dans 5 ml de chloroforme, l'on ajoute à cette solution une solution de 0,1 g d'hexaméthylène-tétramine dans 2,5 ml de chloroforme, l'on filtre à la trompe les cristaux obtenus en laissant reposer la solution un certain temps, et l'on poursuit le lavage au chloroforme; l'on obtient 0,22 g du sel d'hexaméthylène-tétramine qui se décompose entre des limites de températures comprises entre 157 et 163 °C, et qui est soluble dans l'eau.

Exemple 10. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(6-amino-5-nitro-2-pyridyl)-éthylène.

L'on chauffe 0,77 g de 2-méthyl-5-nitro-6-aminopyridine avec 7,5 ml d'anhydride acétique, durant quinze minutes à 160 °C (température du bain), puis l'on ajoute 0,7 g de 5-nitro-2-fural brut au mélange réactionnel et l'on poursuit le chauffage à ébullition durant six heures à reflux (à une température de bain égale à 160 °C). L'on concentre ensuite sous vide, l'on triture le résidu avec de l'éther isopropylique et l'on extrait l'insoluble par ébullition à plusieurs reprises avec du benzène. Les extraits benzéniques concentrés sous vide donnent 1 g de résidu qui est tout d'abord extrait par ébullition avec 10 ml d'isopropanol, puis avec 5 ml d'isopropanol. L'on traite le résidu obtenu de la sorte (0,7 g) durant une heure à 100 °C par 3 ml d'acide acétique glacial et 3 ml d'acide chlorhydrique 5 N. Le refroidissement détermine la précipitation de 0,5 g de chlorhydrate brut de 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(6-amino-5-nitro-2-pyridyl)-éthylène (qui fond à 213-214 °C en se décomposant). L'on obtient la base libre par dissolution de ce sel dans du dioxane et un peu d'eau, à la chaleur, addition d'ammoniaque en solution aqueuse, en excès, et filtration à la trompe du cristallisé jaune qui se sépare; après recristallisation à partir de 3 ml de dioxane, le composé fond à 219-220 °C (en se décomposant).

Analyse : $C_{11}H_8N_4O_5$ (276).

Calculé (%) :

C : 47,75; H : 2,9; N : 20,27.

Trouvé (%) :

C : 47,53; H : 2,93; N : 19,76.

Exemple 11. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-6-pyridyl)-éthylène.

L'on fait réagir de la même manière que ce qui est décrit pour le composé isomère à l'exemple 4, 17,28 g de 2-amino-6-méthylpyridine avec du 5-nitro-2-fural; l'addition des 22,4 g de 5-nitro-2-fural a cependant lieu en quatre portions de 5,6 g chacune (à deux heures d'intervalle les unes des autres). Après concentration de la solution benzénique, reprise du résidu de concentration par 100 ml de tétrachlorure de carbone, séparation de l'insoluble,

luble (0,7 g) et concentration du filtrat limpide, l'on obtient 25,5 g d'un résidu huileux.

L'on hydrolyse les 0,7 g d'insoluble obtenu (qui est du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-acétamido-6-pyridyl)-éthylène brut) à l'aide de 2 ml d'acide acétique glacial et 2 ml d'acide chlorhydrique 6 N, durant une heure à 100 °C, après quoi l'on concentre la solution. L'on dissout le résidu à chaud dans de l'eau additionnée d'une faible quantité d'acide chlorhydrique dilué; l'on sépare l'insoluble, l'on traite le filtrat par du charbon actif et l'on ajuste son pH à 10 environ, alors qu'il est encore chaud, après filtration, en utilisant de l'ammoniaque. Les cristaux de couleur orange qui se séparent de ce fait (0,25 g) fondent à 191-192 °C et constituent le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-6-pyridyl)-éthylène.

L'on procède également à la saponification en milieu acide (70 ml d'acide acétique glacial, 70 ml d'acide chlorhydrique 5 N, durant une heure à 100 °C) du résidu huileux de concentration (25,5 g), après quoi l'on concentre sous vide. L'on dissout à chaud le résidu à l'aide de 120 ml de méthanol en solution aqueuse à 50 %, et l'on traite cette solution par du charbon actif. L'on peut faire précipiter du filtrat limpide, encore chaud, 0,6 g de substance qui fond à 178-183 °C, par addition d'ammoniaque en excès. L'on dissout ce produit dans du benzène chaud, on le sépare de l'insoluble éventuellement présent, et l'on concentre le filtrat; après recristallisation à partir de 10 ml de dioxane en solution aqueuse à 50 %, le résidu de concentration donne 0,3 g de cristaux qui fondent à 189-190 °C et qui sont identiques au produit ci-dessus.

Analyse : $C_{11}H_9N_3O_3$ (231).

Calculé (%) :

C : 57,1; H : 3,9; N : 18,18.

Trouvé (%) :

C : 56,6; H : 3,88; N : 17,93.

Exemple 12. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-amino-2-pyridyl)-éthylène.

L'on chauffe 4 g de 2-méthyl-5-amino-pyridine telle qu'on l'obtient après hydrogénation catalytique du composé nitro correspondant à l'aide d'un catalyseur au palladium, avec 40 ml d'anhydride acétique durant trente minutes à reflux (à une température de bain égale à 160 °C), et l'on ajoute 5,2 g de 5-nitro-2-furfurole au mélange réactionnel. L'on poursuit le chauffage durant trois heures encore à une température de bain de 160 °C, l'on ajoute à nouveau 1,75 g de nitrofurfurole et l'on maintient une nouvelle fois durant trois heures à 160 °C. A la suite du refroidissement, l'on filtre à la trompe la substance noire qui s'est déposée; après l'avoir lavée à l'acide acétique glacial, on l'extrait par ébullition à trois reprises par chaque fois 20 ml de dioxane, l'on filtre à la trompe l'insoluble et l'on concentre les filtrats de dioxane sous vide (l'on obtient 0,7 g de résidu).

L'on concentre également sous vide les eaux-mères d'anhydride acétique, l'on extrait par ébullition ce résidu de concentration par 150 ml de benzène, puis à deux reprises par chaque fois 60 ml de dioxane. 0,85 g de cristaux jaunes qui fondent à 269-271 °C (en se décomposant) se séparent des extraits de dioxane réunis, lors du refroidissement; ces cristaux sont constitués par du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-acétamido-2-pyridyl)-éthylène brut.

Radical acétyle :

Calculé (%) : 15,75.

Trouvé (%) : 15,17.

L'on concentre le filtrat de dioxane et l'on réunit le résidu obtenu de la sorte (0,9 g) avec le résidu de concentration de dioxane mentionné plus haut, qui s'élève à 0,7 g. Ce produit amorphe est également constitué par du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-acétamido-2-pyridyl)-éthylène brut; l'on obtient encore 5 g de ce composé sous la forme d'un produit brut semicristallisé, en concentrant la solution benzénique limpide précitée, en triturant le résidu obtenu à la suite de cette opération de concentration, avec 15 ml d'isopropanol et en aspirant la fraction insoluble.

L'on hydrolyse 0,85 g du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-acétamido-2-pyridyl)-éthylène obtenu de la sorte, à l'aide de 29 ml d'acide chlorhydrique 5 N (trente minutes à 100 °C). Après le refroidissement, l'on filtre à la trompe 0,7 g de chlorhydrate de 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-amino-2-pyridyl)-éthylène qui fond à 260-266 °C (en se décomposant). L'on peut transformer ce sel (0,5 g) par dissolution dans 25 ml d'eau chaude, acidifiée, traitement de la solution chaude par 0,2 g de charbon actif et addition d'ammoniaque concentré (jusqu'à ce que l'on ait atteint pH 10 environ) au filtrat chaud acide, en l'amine libre, rouge foncé. Rendement, après aspiration à la trompe et lavage à l'eau : 0,35 g; point de fusion : 255-258 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{11}H_9N_3O_3$ (231).

Calculé (%) :

C : 57,1; H : 3,9; N : 18,18.

Trouvé (%) :

C : 57,04; H : 3,8; N : 18,13.

Poids moléculaire trouvé : 230 (par titrage potentiométrique à l' $HClO_4$ dans l'acide acétique glacial).

Exemple 13. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(3-acétoxy-2-pyridyl)-éthylène.

L'on fait bouillir à reflux durant une heure et demie 1,74 g de chlorhydrate de 3-hydroxy-2-méthylpyridine avec 4,8 ml d'acide acétique glacial, 7,2 ml d'anhydride acétique et 0,96 g d'acétate de sodium, puis l'on ajoute 1,8 g de 5-nitro-2-furfurole et l'on maintient durant trois heures encore sous reflux. A la suite du refroidissement, l'on filtre à la trompe la substance noire, l'on poursuit le lavage à l'acide acétique glacial, dans le filtrat, et l'on

concentre sous vide la solution limpide. L'on triture le résidu avec du benzène, l'on élimine l'insoluble par filtration et l'on concentre sous vide le filtrat benzénique. Le résidu huileux qui se dépose donne, après avoir été trituré avec une faible quantité de méthanol, 0,4 g de cristaux jaunes qui fondent à 137-140 °C.

Analyse : $C_{13}H_{10}N_3O_5$ (274).

Calculé (%) :

C : 56,8; H : 3,65; N : 10,23; Acétyl : 15,7.

Trouvé (%) :

C : 57,33; H : 4,07; N : 10,16; Acétyl : 15,7.

Exemple 14. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-éthylène.

L'on chauffe durant une heure à 70 °C 2 g du composé obtenu à l'exemple 13, avec 20 ml d'acide chlorhydrique 2 N, l'on filtre à la trompe le chlorhydrate du 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(3-hydroxy-2-pyridyl)-éthylène, qui s'est séparé, après refroidissement à la température ambiante, l'on met ce chlorhydrate en suspension dans l'eau et l'on neutralise par du bicarbonate de sodium. L'on filtre alors, on lave le résidu à l'eau et l'on recristallise le produit solide obtenu de la sorte (1,6 g), à partir de 13 ml d'un mélange de diméthylformamide et de dioxane (2/1), ce qui détermine le dépôt de 1,3 g de cristaux rouges qui fondent à 238-258 °C en se décomposant, avec production de mousse. La substance se dissout aisément dans de la lessive de soude en solution aqueuse diluée, en donnant une coloration rouge foncé et précipite à nouveau sous la forme de chlorhydrate jaune, par acidification par de l'acide chlorhydrique dilué; son point de fusion est de l'ordre de 235-245 °C (avec décomposition).

Analyse : $C_{17}H_{10}N_4O_4 \cdot HCl$ (268,5).

Calculé (%) :

C : 49,15; H : 3,35; N : 10,42; Cl : 13,22.

Trouvé (%) :

C : 49,43; H : 3,38; N : 10,19; Cl : 13,28.

Exemple 15. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-carboxy-2-pyridyl)-éthylène.

L'on fait bouillir durant quatre heures à reflux (à une température de bain de 160 °C), 3,3 g de 2-méthyl-3-carbéthoxy-pyridine avec 2,82 g de 5-nitro-2-fural et 20 ml d'anhydride acétique. Puis l'on concentre sous vide, l'on filtre à la trompe le cristallisé qui s'est formé à la suite du refroidissement et du repos, on lave à l'aide d'une faible quantité d'acide acétique glacial, et l'on obtient ainsi 3,7 g de 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-carbéthoxy-2-pyridyl)-éthylène qui fond à 183-187 °C.

L'on dissout 0,77 g de cet ester dans 56 ml de tétrahydrofurane et 16 ml d'éthanol, puis l'on ajoute, à la température ambiante, un mélange de 12 ml de méthanol et 2 ml de lessive de soude 2 N, puis on laisse reposer durant quinze minutes. L'on ajoute

ensuite 4 ml d'eau, on laisse encore reposer cinq minutes et l'on ajoute encore deux fois 4 ml d'eau en l'espace de cinq minutes. L'on ajoute alors 8 ml d'eau, l'on filtre à la trompe le peu d'insoluble éventuellement présent et on laisse encore reposer trente minutes à la température ambiante la solution limpide. L'on acidifie alors à l'aide d'acide chlorhydrique 2 N, l'on filtre à la trompe, après les avoir laissés reposer quelque temps, les cristaux jaunes qui se séparent (0,48 g) et l'on recristallise à partir d'un mélange (1/1) de diméthylformamide et de dioxane; l'on obtient ainsi 0,32 g de cristaux qui se décomposent en produisant de la mousse, à 269 °C dans le bloc d'aluminium dans lequel se font les essais de points de fusion.

Analyse : $C_{12}H_8N_2O_5$ (260).

Calculé (%) :

C : 55,40; H : 3,08; N : 10,77.

Trouvé (%) :

C : 55,05; H : 3,10; N : 10,38.

La substance se dissout dans l'ammoniaque en solution aqueuse diluée et précipite à nouveau par addition d'acide chlorhydrique dilué.

Exemple 16. — 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(3,5-dicarboxy-6-méthyl-2-pyridyl)-éthylène.

L'on fait bouillir à reflux durant trois heures (à une température de bain de 160 °C) 5 g de 2,6-diméthyl-3,5-dicarbéthoxy-pyridine avec 2,82 g de 5-nitro-2-fural et 20 ml d'anhydride acétique. L'on concentre ensuite sous vide, l'on filtre à la trompe le cristallisé jaune qui s'est séparé après avoir laissé reposer le mélange réactionnel durant quelque temps à la température ambiante, on le lave ensuite à l'aide d'une faible quantité d'acide acétique glacial et l'on obtient ainsi 5,7 g de 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(3,5-dicarbéthoxy-6-méthyl-2-pyridyl)-éthylène brut.

L'on dissout 4,5 g de cet ester dans 75 ml de dioxane chaud, l'on ajoute à cette solution, à la température ambiante, un mélange de 24 ml de méthanol et 17,2 ml de lessive de soude 2 N, puis on laisse reposer la solution durant trois minutes à la température ambiante. On lui ajoute ensuite 480 ml d'eau, on la laisse reposer durant huit minutes, on la filtre rapidement à la trompe pour en séparer la faible quantité d'insoluble présent, on l'acidifie ensuite immédiatement par environ 30 ml d'acide chlorhydrique 2 N, et l'on filtre à la trompe le cristallisé jaune olive qui s'est séparé. Après lavage à l'eau et séchage sous vide, l'on dissout ces cristaux (3,2 g) dans 30 ml de dioxane, l'on ajoute à cette solution 150 ml de benzène et l'on filtre à la trompe la matière brun foncé qui s'est séparée après un repos de dix minutes environ. L'on concentre le filtrat sous vide et l'on recristallise le résidu de concentration (2,8 g) à partir de 60 ml d'acide acétique glacial. Rendement : 1,8 g de

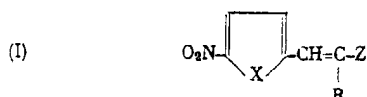
cristaux qui se décomposent entre 210 et 244 °C dans le bloc d'aluminium. L'on recristallise un échantillon de ces cristaux à partir de dioxane, et l'on obtient un cristallisé qui se décompose, en produisant de la mousse, à 250 °C, dans le bloc d'aluminium.

Il est bien entendu que l'invention ne concerne pas les nouveaux composés décrits dans ce qui précède lorsqu'ils sont utilisés en thérapeutique.

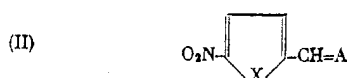
RÉSUMÉ

L'invention concerne :

1° Un procédé pour la préparation de nouveaux dérivés du nitrofurane, lesquels présentent la formule générale I ci-après :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène, R un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et Z un radical pyridyle ou quinoléyle lié au groupement vinyle en position α ou γ et comportant un ou plusieurs substituants polaires ou hydrophiles dans le noyau pyridyle, deux de ces substituants pouvant également être liés entre eux pour donner un radical hétérocyclique, ainsi que pour la préparation des sels d'ammonium quaternaires et des N-oxydes de ces dérivés, lequel procédé est caractérisé en ce que l'on condense des composés présentant la formule générale II ci-après :



avec des composés de formule générale III ci-après :



dans lesquelles R, X et C ont la même signification que ci-dessus, tandis que A et B désignent l'un un atome d'oxygène, tandis que l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupement organo-métallique, tandis que l'on n'introduit ou que l'on ne transforme le cas échéant le groupement nitro-ainsi que les substituants du noyau pyridine qu'une fois la condensation réalisée, et l'on transforme ensuite les composés obtenus, le cas échéant en leurs sels d'ammonium quaternaire ou en leurs N-oxydes, en procédant à la manière usuelle.

2° A titre de produits industriels nouveaux, et dans la mesure où ils ne sont pas destinés à être utilisés en tant que médicaments, les nouveaux dérivés du nitrofurane qui présentent la formule I ci-dessus.

3° A titre de produits industriels nouveaux, et dans la mesure où ils ne sont pas destinés à être utilisés en tant que médicaments, les nouveaux dérivés du nitrofurane de formule générale I, suivants :

- a. Le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-nitro-2-pyridyl)-éthylène;
- b. L'acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique;
- c. Le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-4-pyridyl)-éthylène;
- d. Le β -oxyéthylamide de l'acide 2-[2-(5-nitro-2-furyl)-vinyl]-pyridine-6-carboxylique;
- e. Le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(6-carbo- β , α -dioxy-n-propoxy-2-pyridyl)-éthylène;
- f. Le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(2-amino-6-pyridyl)-éthylène;
- g. Le 1-(5-nitro-2-furyl)-2-(5-amino-2-pyridyl)-éthylène.

Société dite :

C. F. BOEHRINGER & SOEHNE G.m.b.H.

Par procuration :

ARMENGAUD aîné